

XXIV.

Ueber den Einfluss der Verschliessung des Darmkanals auf die Bildung der Carbolsäure im Körper.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Institutes zu Berlin.)

Von Dr. E. Salkowski, Prof. e. o.

Im Sommer und Herbst des Jahres 1876 fand ich in dem Harn von einigen Ileusfällen durch Destillation desselben mit Salzsäure ansehnliche Mengen von Carbolsäure, welche in normalem Harn nur in minimalen Mengen vorkommt. Zur Aufklärung dieser Beobachtungen habe ich eine Reihe von Versuchen angestellt, deren Resultate im Folgenden mitgetheilt werden sollen. Sie haben bezüglich des Auftretens der Carbolsäure im menschlichen Harn den gewünschten Aufschluss allerdings nicht gebracht; hier scheinen die Bedingungen so verwickelte zu sein, dass eine Lösung der Aufgabe nur von umfangreichen und sorgfältigen klinischen Beobachtungen erwartet werden darf, die ausserhalb meiner Thätigkeit liegen.

Die Versuche an Hunden sind zum Theil in Gemeinschaft mit Herrn A. Schmidt, Thierarzt aus Mühlheim a. d. R., angestellt, dem ich für seine wirksame Beihilfe auch an dieser Stelle gern meinen Dank ausspreche. Zur Orientirung über die vorliegende Frage mögen einige einleitende Bemerkungen gestattet sein.

Im Jahre 1850 unterwarf Städeler die Rückstände von der Darstellung der Hippursäure aus Rinderharn der Destillation. (Diese Rückstände waren in folgender Weise erhalten: Rinderharn wurde mit Kalkmilch alkalisch gemacht, stark eingedampft und alsdann zur Abscheidung der Hippursäure mit Salzsäure versetzt. Die von der Hippursäure abgegossene Flüssigkeit wurde destillirt.) Es gelang Städeler aus dem Destillat 4 Säuren zu isoliren und namentlich zwei in grösserer Menge. Die Phenylsäure C_6H_5OH und die Taurylsäure C_7H_7OH . Das Vorkommen der Phenylsäure (Syn. Carbolsäure, Phenol) wurde durch verschiedene von Hoppe-Seyler aus-

gegangene Arbeiten, sowie von Lieben und Landolt¹⁾ bestätigt. Die Taurylsäure fand E. Baumann in Uebereinstimmung mit den Angaben Städeler's wieder und erkannte sie als identisch mit dem Kresol²⁾), einem Homologen des Phenols.

In ihren Reactionen stimmen diese beiden Körper — Phenol und Kresol — nahe überein. Gemeinsam ist beiden namentlich die Fällbarkeit durch Bromwasser, welche nach dem Vorgange von Landolt und Hoppe-Seyler allgemein zur quantitativen Bestimmung des Phenols angewendet wird. Wässrige Lösungen von Phenol geben, mit einem Ueberschuss von Bromwasser versetzt, einen bald krystallinisch werdenden Niederschlag von Tribromphenol, der, nachdem er durch Stehen neben Schwefelsäure getrocknet ist, bei 95° schmilzt. Ganz ähnlich verhält sich auch das Kresol, nur ist die Bromverbindung weniger gut krystallinisch und ihr Schmelzpunkt liegt nach Baumann (l. c.) tiefer. Bei der quantitativen Bestimmung werden beide Körper zusammen gefällt, doch erwächst hieraus für die uns vorliegende Frage kein Fehler, da Phenol und Kresol, wie erwähnt, einander homolog und ihre physiologische Bedeutung mindestens sehr nahe aneinander liegt. In den folgenden Mittheilungen ist im Allgemeinen eine Unterscheidung zwischen beiden Körpern nicht gemacht. Der Kürze halber ist stets von Phenol gesprochen, damit jedoch nicht das Kresol ausdrücklich ausgeschlossen.

Städeler hat angenommen, dass das Phenol und Kresol im Harn präformirt und an Alkali gebunden sei. Buliginsky³⁾ wies im Laboratorium von Hoppe-Seyler die Unhaltbarkeit dieser Annahme nach. Er gelangte durch seine Versuche zu dem Schluss, dass das Phenol im Harn wahrscheinlich in Form einer gepaarten Säure enthalten sei und aus dieser Verbindung erst durch starke Säuren abgespalten werde, der Harn also nicht sowohl Phenol enthalte, als vielmehr phenolbildende Substanz. Erst etwa 10 Jahre später gelang es E. Baumann diese supponirte phenolbildende Substanz aus Pferdeharn zu isoliren. Er erkannte sie als Phenylschwefelsäure⁴⁾ und entdeckte auch ihre synthetische Darstel-

¹⁾ S. die Literatur bei E. Baumann. Pflüger's Arch. XIII. S. 287.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. G. Bd. 9. S. 1389.

³⁾ Tübinger med.-chem. Unters. S. 234.

⁴⁾ Pflüger's Archiv Bd. XIII. S. 285. — B. citirt in dieser Arbeit auch mich

lung¹⁾. Die phenolbildende Substanz des genuinen Harns scheint ausschliesslich aus dieser Aethersäure zu bestehen. Jedenfalls kommt freies resp. an Alkali gebundenes Phenol im Harn nicht vor. Der Kürze halber soll im Folgenden stets von dem Gehalt des Harns an Phenol gesprochen, damit jedoch die phenolbildende Substanz gemeint werden; nur wo es erforderlich erscheint, wird die Unterscheidung gemacht werden.

Was den Gehalt des normalen menschlichen Harns an Phenol betrifft, so liegen hierüber quantitative Bestimmungen von J. Munk²⁾ vor. Der Harn wurde mit Mineralsäuren destillirt, das Destillat mit Bromwasser gefällt, der Niederschlag abfiltrirt und nach dem Trocknen über Schwefelsäure gewogen. Aus 1 Liter menschlichen Harns bei animalischer Kost wurde so 0,0031 Tribromphenol erhalten und im Durchschnitt aus der 24stündigen Harnmenge etwa 6 Milligr. Durch reichliche vegetabilische Nahrung konnte die Ausscheidung auf das 3- bis 8fache der durchschnittlichen gesteigert werden, aber auch diese Quantität ist noch sehr unbedeutend gegenüber der aus dem Pferdeharn erhaltenen (5,214 Tribromphenol aus 1 Liter Harn). Weitere Angaben über den Gehalt des menschlichen Harns an Phenol liegen meines Wissens nicht vor.

Gegen Ende des Sommersemesters 1876 erhielt ich den Harn von einem Falle von Ileus, in welchem ich den Gehalt an Indigo nach dem von mir beschriebenen annähernden Verfahren³⁾ zu bestimmen gedachte, wie die Anwendbarkeit desselben für menschlichen Harn zu erproben. Bei Anstellung der Indicanreaction fiel mir nun ein eigenthümlicher an Chlorphenol erinnernder Geruch der Probe auf. Ich destillirte daraufhin 200 Ccm. des Harns mit Salzsäure und erhielt im Destillat durch Bromwasser eine verhältnissmässig reichliche Fällung = 0,0395 Grm. — Durch Destillation

als Autor in der Frage nach der Natur der im Harn der Pflanzenfresser vorkommenden phenolbildenden Substanz. Diese Auffassung beruht auf einem Missverständniss. Ich habe in der von B. citirten Stelle (Pflüger's Arch. V. S. 355) nur von der Bindung des Phenols im Harn nach Einnehmen von Phenol gesprochen, über die phenolbildende Substanz des Harns aber durchaus nichts zu sagen beabsichtigt.

¹⁾ Ber. d. d. chem. G. Bd. 9. S. 1715.

²⁾ Pflüger's Arch. Bd. XII. S. 145.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 68. S. 407.

des mit Essigsäure angesäuerten Harns war Phenol nicht zu erhalten, eine zufällige Verunreinigung des Harns mit Phenol also ausgeschlossen. Der Beginn der Sommerferien unterbrach die Untersuchung und erst im October gelang es mir, weitere Fälle von Ileus resp. Indicanvermehrung zu erhalten. Ich führe dieselben der Vollständigkeit wegen hier nochmals an¹⁾.

I. Fall. G. aus dem städtischen Krankenhouse. Peritonitis unter dem Bilde von Ileus verlaufend.

Harn vom 14. October 1876 600 Ccm., spec. Gew. 1020.

Das Destillat (es ist hierunter stets das Destillat des mit Salzsäure ange-säuerten Harns verstanden) färbt sich direct mit Eisenchlorid bläulich. Eine kleine Quantität des Destillates mit Aether geschüttelt, der Aether verdunstet, die zurückbleibenden ölligen Tröpfchen mit Wasser aufgenommen, Eisenchlorid hinzugesetzt: intensiv blaue Färbung.

Harn vom 15. October 700 Ccm.

200 Ccm. gaben 0,1985 Bromfällung. Bei der Destillation mit Essigsäure ist im Destillat kein Phenol nachweisbar, sofort, nachdem der Rückstand mit HCl versetzt und weiter destillirt ist. Die Ausscheidung beträgt pro die 0,695 Tribromphenol = 0,197 Phenol.

Harn vom 16. October 700 Ccm.

200 Ccm. gaben 0,2275 Bromfällung und 0,796 pro die = 0,226 Phenol.

Harn vom 17. October Menge ?

200 Ccm. gaben 0,3115 Bromniederschlag.

Der Harn war in diesem Fall stets reich an Indican.

II. Fall aus der Frerichs'schen Klinik. Phthisis pulmonum. Acute Millar-tuberculosis. — Durchfälle.

Harn am 15. October 1876 800 Ccm.

200 Ccm. gaben 0,278 Bromniederschlag = 1,112 pro die = 0,3158 Phenol.

Das Destillat giebt direct Eisenchloridreaction. Reichlicher Indicangehalt.

Harn vom 16. October 1300 Ccm.

200 Ccm. gaben 0,0485 Fällung = 0,313 pro die = 0,089 Phenol. Indican-reaction erheblich schwächer.

Harn vom 17.

Das Destillat bleibt mit Bromwasser anfangs klar, nach einiger Zeit schwache Trübung. Keine wahrnehmbare Indicanreaction.

III. Fall aus der Frerichs'schen Klinik. Lymphosarcome im Abdomen, Durchfälle. Starke Indicanreaction; reichliche Fällung des Destillates mit Bromwasser, directe Eisenchloridreaction.

Das Parallelgehen der Phenol- und Indicanausscheidung in diesen Fällen musste nothwendig auf den Gedanken führen, dass

¹⁾ Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. No. 46.

die Bedingungen für eine vermehrte Bildung beider Substanzen im Körper oder noch vorsichtiger ausgedrückt, für eine vermehrte Ausscheidung dieselben oder nahe aneinander liegende sein müssten. Als das Nächstliegende ergab es sich danach, zu prüfen, ob diejenigen Eingriffe, welche anerkanntermaassen eine Vermehrung des Indicans zur Folge haben, auch von Einfluss seien auf den Gehalt des Harns an Phenol. Eine solche Vermehrung findet sich nun nach den Untersuchungen von Jaffe¹⁾ constant nach Unterbindung des Dünndarms bei Hunden. Ich konnte mir dabei allerdings nicht verhehlen, dass gerade Hunde vielleicht am wenigsten zu den Versuchen geeignet sein möchten, weil bei ihnen eine Indicanbildung ohne gleichzeitige Phenolbildung vorkommt. Der Harn hungernder Hunde ist ziemlich reich an Indican, enthält dagegen kein Phenol; wenigstens habe ich niemals Phenol darin gefunden, Baumann²⁾ giebt allerdings an, dass er mitunter kleine Mengen davon enthalte. Andererseits waren aber auch die Versuche, wenn es gelang, eine Phenolausscheidung herbeizuführen, um so beweisender. Ich habe daher zuerst Versuche an Hunden ausgeführt.

Versuch I. Dünndarmunterbindung.

Hund A. Brauner Pinscher. Körpergew. 17,6 Kilogr.

Den 30. November 1876 Vormittags zwischen 11 und 12 Uhr Operation in Morphiumnarcose. Eröffnung der Bauchhöhle in der Linea alba; eine beliebige Darmschlinge wird hervorgezogen und fest unterbunden, die Fadenenden kurz abgeschnitten, reponirt, die Wunde durch tiefe und oberflächliche Nähte vereinigt. — Im Lauf des Tages mehrmaliges Erbrechen. Harn nicht entleert.

1. December 1876. Mehrmaliges Erbrechen im Lauf des Tages. Allgemeinbefinden ziemlich gut. Um 8 Uhr Abends Harnentleerung entsprechend 32 Stunden, mit etwas Wasser zusammengespült = Harnentleerung I.

2. Dec. Kein Erbrechen, keine Harnentleerung.

3. Dec. 11 Uhr Vormittags Harnentleerung in den Käfig, mit 200 Ccm. Wasser zusammengespült, entsprechend ungefähr 39 Stunden = II.

4. Dec. Im Käfig dünne Fäces; Hund munter, erhält 600 Ccm. Wasser (bis dahin kein Wasser gewährt), 300 Grm. feingehacktes Fleisch, 50 Grm. Speck. Um 2 Uhr Harnentleerung = III.

5. Dec. Vollständiges Wohlbefinden. 500 Grm. Fleisch und 50 Speck. Harnentleerung um 2 Uhr = IV.

Der Harn erwies sich an allen Tagen gallenfarbstoffhaltig, auch an den folgenden Tagen; erst der am 10. entleerte Harn war frei von Gallenfarbstoff.

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 70. S. 72.

²⁾ Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. I. S. 61.

Der Nachweis des Gallenfarbstoffs geschah durch Schütteln des mit einem Tropfen Essigsäure versetzten Harns mit Aether oder Chloroform: der Aether resp. das Chloroform färbten sich goldgelb. Die Gmelin'sche Probe ist bei indicanreichen Harnen nicht zu gebrauchen und auch die Huppert'sche Probe führt in solchem Harn leicht irrthümlich zur Annahme von Gallenfarbstoff.

Der Harn war reich an Indican; genauere Bestimmungen sind nicht ausgeführt. Beim Destilliren des mit Salzsäure angesäuerten Harns geht reichlich Schwefel über, das Destillat trübend, doch ist dasselbe nach der Filtration bis auf eine geringe Opalescenz klar. Die Bestimmung des Phenols geschah in der üblichen Weise durch Fällung mit Bromwasser. — Die quantitativen Bestimmungen ergaben folgende Zahlen.

Tabelle zu Versuch I.

Nommer der Harnentleerung.	Menge.	Spec. Gew.	Stickstoff nach Seegen bestimmt.	Schwefelsaurer Baryt.			Verhältn. b:a = 1:	Brom- fällung.
				a	b	a + b		
I entspr. 32 St.	300	1,055	16,51	2,988	0,912	3,900	3,27	0,150
II - 39 -	432	1,038 ¹⁾	14,76	2,419	1,566	3,985	1,56	0,406
III - 27 -	300	1,040	10,21	nicht bestimmt				geringe Menge.
IV - 24 -	410	1,032	13,49	3,296	0,394	3,690	8,37	Nichts.

Zur Erläuterung der Tabelle bemerke ich noch, dass die mit a bezeichnete Column den durch directe Fällung des (mit Essigsäure angesäuerten) Harns mit Chlorbaryum erhaltenen schwefelsauren Baryt bedeutet, auf die ganze Harnmenge berechnet. Derselbe repräsentirt den Gehalt des Harns an präformirter Schwefelsäure. Aus dem Filtrat dieses Niederschlages wurde durch Kochen mit Salzsäure entsprechend den Angaben von Baumann auf's Neue ein Niederschlag von schwefelsaurem Baryt erhalten. Derselbe stellt die Schwefelsäure dar, welche erst durch Kochen abgespalten wird. Auch hier ist der erhaltene schwefelsaure Baryt auf die ganze Harnmenge berechnet und diese Zahl unter b aufgeführt. Zur Bestimmung der Schwefelsäure wurde der Harn auf das 4fache verdünnt, filtrirt und vom Filtrat 100 Ccm. entsprechend 25 Ccm. Harn verwendet. Das Auswaschen des ersten Niederschlages von schwefelsaurem Baryt bereitete oft grosse Schwierigkeiten; in einigen Fällen war es nicht möglich, die Bestimmung auf dem gewöhnlichen Wege zu Ende zu führen, weil die Filtration fast absolut stockte. In diesem Fall wurde der Niederschlag, bevor er vollständig von Chloriden befreit war, getrocknet und geglüht, alsdann nochmals mit Salzsäure behandelt, auf dem Filter ausgewaschen etc., auf's Neue geglüht und gewogen.

Die in den beiden Harnmengen enthaltene gebundene Schwefelsäure berechnet sich zu 0,997 Grm., die gesammte Phenolaus-

¹⁾ Ich mache hier auf das enorm hohe spec. Gew. aufmerksam, dasselbe berechnet sich nach Abzug der 200 Ccm. destillirtes Wasser auf 1,0707.

scheidung zu 0,158 Grm. Das Phenol beansprucht zur Bindung nur 0,1646 SO_4H_2 , es bleiben somit noch 0,833 Grm. SO_4H_2 übrig, die in anderer Weise gebunden sein müssen. Die N-Ausscheidung beträgt in den der Operation zunächst folgenden 71 Stunden 31,27 Grm. Das Verhältniss von Phenol zu N ist somit 1 : 270.

Versuch II. Dünndarmunterbindung.

Hund B. Männlicher Pudel. Körpergew. 26,75 Kilo.

14. December 1876. Operation in der beschriebenen Weise zwischen 11 und 12 Uhr. Im Lauf des Tages kein Erbrechen, keine Harnentleerung.

15. Dec. Vormittags 10 Uhr Erbrechen äusserst faululent riechender Flüssigkeit, ebenso gegen 1½ Uhr. Im Lauf des Tages keine Harnentleerung.

16. Dec. Gegen 10 Uhr reichliche Harnentleerung = I ohne alle Beimischung von Erbrochenem. Erbrechen nicht mehr beobachtet.

17. Dec. Allgemeinbefinden gut. 500 Ccm. Wasser getrunken. Harnentleerung = II.

18. Dec. Hund munter, entleert im Lauf des Tages Fäces. Harnentleerung = III.

Im Erbrochenen war kein Phenol nachweisbar. Der Harn enthält reichlich Indican und wiederum Gallenfarbstoff. Die Tabelle enthält die quantitativen Bestimmungen.

Tabelle zu Versuch II.

Nummer der Harnent- leerung.	Menge.	Spec. Gew.	Stickstoff nach Seegen.	Schwefelsaurer Baryt. a	b	a + b	Verhältniss von b : a = 1 :	Brom- fällung.
I	450	1054	21,77	?	1,404	—	—	0,255
II	395	1049	15,30	2,668	1,390	4,058	1,92	0,267
III	225	1046	9,45	1,898	0,063	1,961	30	sehr gering.

Die Gesamtmenge der in den beiden Harnentleerungen enthaltenen Schwefelsäure beträgt 1,175 Grm., Phenol ist entleert 0,148 Grm. Dieses erfordert 0,155 Grm. SO_4H_2 , somit bleiben noch anderweitig gebunden 1,020 Grm. Die Gesamtmenge des in den beiden Harnentleerungen enthaltenen N beträgt 37,07 Grm., somit Phenol zu N = 1:250.

Versuch III. Dünndarmunterbindung.

Schwarzer weiblicher Hund C. Körpergew. 14 Kilo.

10. Januar 1877. Operation zwischen 11 und 12 Uhr. Im Lauf des Tages und in der Nacht zum 11. mehrmals Erbrechen.

11. Jan. Mehrmaliges Erbrechen, keine Harnentleerung. Allgemeinbefinden ziemlich gut.

12. Jan. Im Käfig eine grosse Menge lehmig-trüber Flüssigkeit aus Erbrochenem und Harn bestehend = I.

13. Jan. Harn im Käfig vorgefunden = II, frei von Erbrochenem. Im Lauf des Tages noch mehrmals Erbrechen.

14. Jan. Des Morgens Harn vorgefunden III. Erbrechen nicht mehr beobachtet.

15. u. 16. Jan. Die Harnentleerungen vereinigt = IV.

17. Jan. Harn durch Katheterisiren entleert = V.

Schon die ersten Harnentleerungen enthielten reichlich Indican. Die übrigen Resultate enthält die Tabelle.

Tabelle zu Versuch III.

Nummer der Harnentleerung.	Menge.	Spec. Gew.	Stickstoff nach Seegen.	Bromfällung.
I	460	1034	nicht bestimmt.	gering.
II	227	1045	10,105	0,0614
III	170	1045	7,295	reichliche Fällung, Bestimmung missglückt.
IV	340	1046	13,09	0,051
V	375	1038	—	0

Der in den Harnentleerungen II. und IV. enthaltene Stickstoff beträgt 23,195 Grm., das entleerte Phenol 0,0319. Verhältniss von Phenol zu N = 1:727.

Versuch IV. Dünndarmunterbindung.

Hund D. Männliche Dogge. Körpergew. circa 20 Kilo.

30. Januar 1877. Operation in der gewöhnlichen Weise. Ueber den Verlauf ist nichts Besonderes zu bemerken. Es erfolgte wiederholt Erbrechen, zuletzt am 1. Februar. Der Hund befand sich an diesem Tage schon ziemlich munter und konnte am 3., an welchem Tage Defäcation eintrat, als wiederhergestellt betrachtet werden. Der Harn wurde zur Untersuchung in 3 Portionen gesammelt am 30. und 31. Januar, 1. und 2. Februar und 3. und 4. Februar. Eine genaue Abgrenzung der Perioden liessen sich indessen ebensowenig, wie bisher erreichen. Der Versuch, weibliche Hunde zu verwenden und sie zu katherisiren, wurde aufgegeben, da die damit nothwendig verbundenen Bewegungen des Thieres etc. zu ungünstig einwirkten. — Vor der Operation wurden 520 Ccm. Harn gesammelt, von spec. Gew. 1043. Das Destillat aus 200 Ccm. blieb auf Zusatz von Bromwasser völlig klar. Gebundene Schwefelsäure enthielt dieser Harn nur in minimaler Menge.

Nummer der Harnentleerung.	Menge.	Spec. Gew.	Stickstoff nach Seegen.	Schwefelsäurer Baryt.	a	b	a + b	Verhältniss von b : a =	Bromfällung.
I	200	1057	8,32	1,384	0,776	2,10	1,8	0,036	
II	450	1025	8,52	1,296	0,495	1,791	2,6	0,051	
III	245	?	7,24	2,019	0,176	2,195	11,5	0	

Die Phenolbestimmungen sind in diesem Fall sicher erheblich zu niedrig ausgefallen und zwar in Folge des eingeschlagenen Verfahrens. Bei der Destillation mit Säuren geht nehmlich regelmässig Schwefel mit über, sowie flüchtige Fettsäuren, vielleicht auch noch manche andere Substanzen. Das Destillat erscheint trüb und ist auch durch Filtriren nicht vollständig zu klären. Diese Verunreinigungen lassen sich beseitigen, wenn man das Destillat mit kohlensaurem Natron alkalisch macht und auf's Neue destillirt. Nach den gewöhnlichen Angaben muss dabei das Phenol vollständig in das Destillat übergehen. Es zeigte sich nun aber bald, dass diese Angabe unrichtig ist. Allerdings ging beim Destilliren der alkalischen Flüssigkeit Phenol in das Destillat über, aber ein erheblicher Theil des Phenol blieb in der alkalischen Flüssigkeit zurück, offenbar unter Bildung von Phenolnatrium, trotzdem die Destillation mehrmals unter Ersatz des verdampften Wasser wiederholt wurde. Ganz dieselbe Beobachtung hat schon E. Baumann¹⁾ gemacht; auch ihm gelang es nicht, fette Säuren und Phenol auf diesem Wege zu trennen; Baumann konnte sich auch überzeugen, dass Phenol aus kohlensaurem Natron beim Kochen Kohlensäure austreibt. Dagegen gelingt, wie ich später gefunden habe, die Trennung sehr leicht und vollständig, wenn man das Gemisch der fetten Säure und des Phenols mit Ammoniak alkalisch macht. Das Phenol geht vollständig in das Destillat über — wenigstens bei der geringen Concentration, um die es sich hier handelt — sodass der Rückstand, mit Salzsäure angesäuert und auf's Neue destillirt, kein Phenol mehr giebt. Von den fettsauren Ammonsalzen gehen höchstens Spuren über. Das alkalische Destillat muss natürlich vor dem Brounzusatz angesäuert werden.

Einige weitere Versuche führe ich nicht einzeln an; sie sollten hauptsächlich zur Beantwortung der Frage dienen, wie lange nach der Unterbindung das Phenol noch nachweisbar bleibt. In Ueber-einstimmung mit den früheren Versuchen zeigte sich der Harn der 4. oder 5. 24 stündigen Periode wieder frei von Phenol, mitunter verschwindet es auch noch schneller. Die Indicanvermehrung über-dauert die Phenolausscheidung. Harn, der kein Phenol mehr enthielt, zeigte oft noch bei demselben Verdünnungsgrade Indican-

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. G. Bd. 10 (1877). S. 686.

reaction, wie am Tage vorher. Nach den Angaben von Jaffe dauert die Indicanvermehrung bis zum 6. und 7. Tage.

Die Versuche haben also die Voraussetzung bestätigt: es ist in der That in Folge der Darmunterbindung regelmässig Phenol im Harn aufgetreten und wieder verschwunden, sobald der Darm auf's Neue durchgängig wurde. Die Phenolausscheidung erreicht ihr Maximum in Versuch I, Periode 2. Die Bromfällung betrug hier 0,406 Grm. in 39 Stunden, entsprechend 0,1126 Phenol oder 0,0693 in 24 Stunden. Für 100 Kilo Thier in 24 Stunden 0,3937 Grm. Indessen bleibt selbst diese Ausscheidung immer noch erheblich hinter dem beim Menschen beobachteten Maximum zurück. Das Maximum betrug dort in Fall II 1,112 Bromfällung = 0,3158 Phenol in 24 Stunden. Eine Angabe über das Körpergewicht in diesem Falle liegt nicht vor, doch dürfte dasselbe, da es sich um ein sehr heruntergekommenes Individuum handelte, schwerlich mehr als 50 Kilo betragen; es würde sich danach für 100 Kilo Mensch 0,632 Phenol ergeben. Was das Verhältniss der Phenolausscheidung zur N-Ausscheidung betrifft, so berechnet sich dieses in derselben Periode wie 1 : 131. Für die N-Ausscheidung in dem erwähnten Fall liegt keine Angabe vor, doch dürfte dieselbe mit 15 Grm. N eher zu hoch wie zu niedrig angenommen sein. Das Verhältniss zwischen Phenol und N wäre bei dieser Annahme 1 : 47.

Das Phenol ist im Harn nicht als solches enthalten. Säuert man den Harn statt mit Salzsäure mit Essigsäure an, so enthält das Destillat kein Phenol, es bedarf vielmehr der Einwirkung einer starken Säure, um dasselbe in Freiheit zu setzen. Diese Erfahrung führt auf die Vermuthung, dass das Phenol auch in diesem Falle, ebenso wie im Pferdeharn und in den nach Eingeben von Carbonsäure entleerten Harn nach Baumann an Schwefelsäure gebunden sein möchte. Die Darstellung eines phenylschwefelsauren Salzes aus dem Harn ist nun allerdings nicht gelungen, doch kann dieses bei den immerhin kleinen Mengen, um die es sich hier handelt, nicht gerade Wunder nehmen. Die ansehnliche Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure lässt über dieses Verhältniss trotzdem keinen Zweifel. Die Menge der gepaarten Schwefelsäure verhält sich zur präformirten (die b-Schwefelsäure zur a-Schwefelsäure) wie 1 : 2,6 — 1,8 — 3,27 — 1,56 — 1,92 und dieses Verhältniss ändert sich sofort, sobald das Phenol im Harn wieder verschwindet. Es sinkt in

Versuch I auf 1 : 8,37, in Versuch II auf 1 : 30, in Versuch IV auf 1 : 11,5 (vergl. hierüber auch spätere Versuche).

Berechnet man nun, welche Quantität Schwefelsäure das ausgeschiedene Phenol zu seiner Bindung erfordert, so bleibt regelmässig ein sehr bedeutender Ueberschuss an wirklich ausgeschiedener gepaarter Schwefelsäure. So bleiben in Versuch I, trotzdem hier die Phenolausscheidung am grössten war, doch noch 0,833 SO_4H_2 übrig, die in anderer Weise gebunden sein müssen und das Phenol nimmt von der ganzen Menge der ausgeschiedenen gebundenen Schwefelsäure überhaupt kaum den sechsten Theil für sich in Anspruch. Im Ganzen beträgt die Ausscheidung der a-Schwefelsäure an den Tagen nach der Darmunterbindung, ausgedrückt als schwefelsaurer Baryt 10,755 Grm. Die Menge der b-Schwefelsäure 5,139 Grm. Nehmen wir nun, nach Maassgabe der phenolfreien Tage an, dass normaler Weise $b \frac{1}{10}$ von a betrage, so bleiben noch 4,053 Grm. BaSO_4 als Effect der Darmunterbindung. Die ganze Menge der an denselben Tagen erhaltenen Bromfällung beträgt 1,219 Grm. Das darin enthaltene Phenol würde 0,858 schwefelsaurem Baryt entsprechen. Ziehen wir diese Zahlen von den obigen 4,053 Grm. ab, so bleiben immer noch 3,195 Grm. BaSO_4 oder 1,343 Grm. Schwefelsäure, die nicht an Phenol gebunden sind, somit nothwendig anderweitig gebunden sein müssen.

Derjenige Körper, welcher hier zunächst in Betracht kommt, ist das Indican. Jaffe hat nachgewiesen, dass die Unterbindung des Dünndarms regelmässig eine sehr ansehnliche Steigerung des Indicans zur Folge hat, E. Baumann andererseits, dass bei der Spaltung des Indicans Schwefelsäure auftritt, dasselbe somit Schwefelsäure gebunden enthält. Ich habe in meinen Versuchen Indicanbestimmungen nicht gemacht, weil sie sehr zeitraubend sind und der Gegenstand bereits von Jaffe erschöpfend behandelt ist; es genügte mir, mich durch einfache Proben zu überzeugen, dass auch in meinen Darmunterbindungsversuchen eine ansehnliche Indicanvermehrung bestand. Ich kann mich indessen wohl ohne wesentlichen Fehler auf die quantitativen Bestimmungen von Jaffe stützen, um festzustellen, ob die disponible Schwefelsäure an Indican gebunden sein kann.

Die erörterten Verhältnisse der Phenol- und Schwefelsäureausscheidung betreffen etwa 11 Tage. Um zu einer annähernden Vor-

stellung der in dieser Zeit ausgeschiedenen Indigomenge zu gelangen, scheint es mir am richtigsten, aus drei der Versuche von Jaffe die in demselben Zeitraum ausgeschiedenen Indigomengen zu addiren. Wir gelangen so zu einer Indigoausscheidung von im Ganzen 0,3644 Grm. Wir wissen nur noch nicht, in welcher Relation zu einander Schwefelsäure und Indigoblau bei der Spaltung des Indicans auftreten, allein soviel lässt sich doch mit Wahrscheinlichkeit annehmen, dass nicht mehr wie höchstens 1 Molecül Schwefelsäure, auf 1 Molecül Indigoblau (C_8H_5NO) auftreten wird. Das Moleculargewicht des Indigoblau ist 131, das der Schwefelsäure 98. Das Indigoblau würde also binden 0,2726 Schwefelsäure, während die disponibile Menge derselben 1,343 beträgt. Es ist also mindestens sehr wahrscheinlich, dass der Harn nach der Darmunterbindung noch einen dritten an Schwefelsäure gebundenen Körper enthält, der wohl in den Destillationsrückständen gesucht werden muss. Es ist mir nun allerdings nicht gelungen, einen solchen zu finden, wohl aber fand ich bei dieser Gelegenheit eine auffallend grosse Menge Hippursäure.

Die Destillationsrückstände von etwa 5 Tagen nach Darmunterbindung (ich hatte dieselben nicht regelmässig gesammelt, da erst die nachträgliche Rechnung auf diese Verhältnisse führte) wurden mit Aether mehrmals ausgeschüttelt, der ätherische Auszug destillirt. Es hinterblieb eine braunrothe theerartige Masse. Dieselbe wurde zunächst mit Wasser ausgekocht, die Lösung unmittelbar nach dem Erkalten filtrirt, eingedampft und von den inzwischen sich ausscheidenden ölichen Tropfen nochmals nach dem Erkalten abfiltrirt. Aus der wässerigen Lösung schied sich allmählich eine ansehnliche Menge Hippursäure in grossen Krystallen aus; nach der Reinigung durch Umkrystallisirung wog dieselbe 0,303 Grm. Der Schmelzpunkt lag bei 185° , das übrige Verhalten liess keinen Zweifel daran, dass Hippursäure vorlag. Ihre Menge erschien gross genug, um an die Möglichkeit zu denken, dass sie mit der Darmunterbindung in Zusammenhang stehe. Es ist schon von verschiedenen Seiten auf das gleichzeitige Vorkommen von Indican, Phenol und Hippursäure im Harn der grossen Pflanzenfresser aufmerksam gemacht worden; es war nicht so undenkbar, dass ein Eingriff, der eine Ausscheidung von Phenol und Indican herbeiführte, auch auf die Ausscheidung der Hippursäure von Einfluss sein könne. — Der Harn hungernder Thiere wird in der Regel als äusserst arm

an Hippursäure betrachtet — bestimmte Angaben über den Hippur-säuregehalt des Hundeharns sind meines Wissens nur von Meissner¹⁾ gemacht. Meissner führt im Ganzen l. c. 4 Bestimmungen an. Danach beträgt die von grösseren Hunden bei verschiedener Fütte-rungr ausgeschiedene Quantität Hippursäure 0,032 bis 0,034 Grm. p. d. Meissner's Angaben haben im Ganzen wenig Beachtung gefunden. Ich selbst habe früher gelegentlich auf den Hippursäuregehalt des Hundeharns Rücksicht genommen und ihn sehr gering gefunden. Jedenfalls war es nothwendig, noch einige Versuche über den Gehalt des Harns an hungernden resp. mit Fleisch gefütterten Hunden anzustellen. Dieselben haben Folgendes ergeben:

I. Hund von circa 7 Kilo.

- a) Reichliche Fleischfütterung, 360 Ccm. Harn von 1043 spec. Gew. 0,061 Hippursäure.
- b) Hunger. Gleichfalls 360 Ccm. von 1043 spec. Gew. 0,053 Hippursäure.

II. Hund von 23 Kilo.

- Hunger. 200 Ccm., spec. Gew. 1040, enthält 0,087 Hippursäure.

III. Hund von 24 Kilo.

- a) Fleischfütterung. 300 Ccm. spec. Gew. 1045. 0,093 Hippursäure.
- b) Darmunterbindung nach Fleischfütterung, 300 Ccm., spec. Gew. 1045. 0,088 Hippursäure; reichliche Phenolausscheidung.

IV. Hund von 15 Kilo.

- a) Hunger. 300 Ccm. spec. Gew. 1055. 0,204 (!) Hippursäure, völlig rein.
- b) Darmunterbindung nach 5ätigem Hunger. Gleichfalls 300 Ccm. von 1055 spec. Gew. — 0,110 Hippursäure.

Daraus geht jedenfalls hervor, dass der Harn des hungernden Hundes recht ansehnliche Mengen von Hippursäure enthalten kann, das Auftinden derselben nach Darmunterbindung den Rückschluss auf einen Zusammenhang mit dem stattgefundenen Eingriff also nicht gestattet. Bezuglich der Untersuchungsmethode bemerke ich noch, dass sie so einfach wie irgend möglich war. Meistens wurde der Harn ganz direct stark mit Salzsäure angesäuert und mit alkoholhaltigem Aether ausgeschüttelt; in anderen Fällen war er vorher etwas concentrirt. Dass es sich in der That um Hippur-säure handelt, zeigt, abgesehen von wiederholten Bestimmungen des Schmelzpunktes, die Elementaranalyse der vereinigten und einmal aus Wasser umkrystallisierten Substanzmengen und die Analyse des Silbersalzes.

¹⁾ Meissner und Shepard, Unters. über das Entstehen der Hippursäure etc. 1866. S. 112 u. ff.

1) 0,3525 Grm. der Säure gab 0,1590 H₂O und 0,7845 CO₂, daraus berechnet sich 60,69 pCt. C und 5,01 pCt. H. Hippursäure verlangt 60,34 pCt. C und 5,09 pCt. H.

2) 0,280 Grm. Silbersalz bei 100° getrocknet gab 0,106 Ag. == 37,85 pCt., verlangt 37,76.

(Neben der Hippursäure finden sich im Aetherextract ganz gewöhnlich noch kleine Mengen einer zweiten Säure, die sich in Form von Körnchen auf den Hippursäurekristallen auflagert oder in dieselben eingesprengt erscheint. Ihr Schmelzpunkt liegt höher wie der der Hippursäure. Mitunter beobachtet man auch Abscheidung dieser Säure direct in dem ätherischen Auszug, wenn er einige Tage stehen bleibt. Sie ist gleichfalls N-haltig.)

Um eine Vergleichung der gefundenen Hippursäremengen mit etwa sonst noch vorhandenen Bestimmungen derselben zu erleichtern, scheint es mir zweckmäßig, die Relation derselben zum Harnstoff zu berechnen. Der Harnstoffgehalt ist in diesem Harne nicht bestimmt, lässt sich jedoch mit einer für diesen Zweck vollkommen ausreichenden Genauigkeit aus dem spec. Gewicht ableiten. Im Harn hungernder Hunde erhält man den Prozentgehalt an Harnstoff, wenn man die 3. und 4. Decimale mit 0,16 multiplicirt. Ich habe diese Zahl aus einer Reihe von Bestimmungen von A. Fränkel¹⁾ abgeleitet und sie auch sonst mehrfach geprüft. Auch für Fütterung mit Pferdefleisch stimmt sie annähernd. (Es wäre freilich noch einfacher, die Hippursäremenge mit dem Product aus der Harnmenge und den beiden letzten Decimalen des spec. Gewichtes zu vergleichen.)

Zustand des Thieres	Harnstoff	Hippursäure	Hippursäure zu Harnstoff
Fleischfütterung	24,77	0,061	1 : 406
Hunger	24,77	0,053	1 : 467
Hunger	8,8	0,087	1 : 101
Fleischfütterung	21,6	0,093	1 : 232
Darmunterbindung nach Fleischfütterung	21,6	0,088	1 : 246
Hunger	26,4	0,204	1 : 129
Darmunterbindung nach Hunger . . .	26,4	0,110	1 : 240.

Der nach dem Ausziehen des Aetherextractrückstandes mit heißem Wasser bleibende Rückstand löst sich leicht in Natronlauge. Die Lösung zeigt einen schwachen, auffallend an Galle erinnernden Geruch.

¹⁾ Dessen Arbeit in diesem Archiv Bd. 66. S. 1.

Die Isolirung eines etwaigen dritten, Schwefelsäure bindenden Körpers gelang nicht. Beim Destilliren im Wasserdämpfstrom gab die harzartige Masse noch etwas flüchtige fette Säure und Schwefel. Beim mehrstündigen Erhitzen mit concentrirter Schwefelsäure auf dem Wasserbad wurde ein grosser Theil der Substanz verkohlt, gleichzeitig aber bildete sich eine nicht sehr erhebliche Menge von Sulfosäure. Die Quantität derselben war zu gering für weitere Untersuchungen, indessen darf man aus der Bildung derselben wohl auf die Anwesenheit von Körpern aus der aromatischen Reihe schliessen.

Auch das Phenol des menschlichen Harns kann ohne Zwang als an Schwefelsäure gebunden angesehen werden. Im Fall I vom 15. October 1876 wurden aus 100 Ccm. Harn durch directe Fällung 0,689 schwefelsaurer Baryt erhalten; aus dem Filtrat durch Kochen mit Salzsäure 0,129. Verhältniss von b : a = 1 : 5,3. Im Fall II gaben 100 Cem. direct 0,755 Grm. schwefelsauren Baryt, aus dem Filtrat wurden durch Kochen mit Salzsäure erhalten 0,217 Grm. Verhältniss von b : a = 1 : 3,5. Beide Verhältnisse übersteigen die Mittelzahl erheblich¹⁾.

Gehen wir nun auf die Frage ein: woher stammt das nach der Darmunterbindung auftretende Phenol und warum ist es nicht auch normaler Weise im Harn enthalten? so gewähren die jüngst ziemlich gleichzeitig mit einer vorläufigen Mittheilung von mir²⁾ über den vorliegenden Gegenstand erschienenen Arbeiten von E. Baumann³⁾, sowie von Nencki und Brieger⁴⁾ die Möglichkeit, diese Frage sehr einfach zu beantworten. Baumann hat gefunden, dass bei mehrätigem Digeriren von Fibrin mit Pankreassubstanz — Pankreasfäulniss — Phenol auftritt. Nencki und Brieger fanden in menschlichen Fäces constant Phenol, allerdings nur in sehr geringen Mengen. Aus 50 Kilo Fäces wurden 0,2496 Tribromphenol erhalten. In Hundefäces fanden dieselben Autoren Indol, aber, wie es scheint, kein Phenol, wenigstens führen sie es nicht an. Ich selbst fand nur selten Spuren von Phenol. Man würde sich

¹⁾ van der Velden, Dieses Archiv Bd. 70 S. 343 und E. Herter u. E. Baumann, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. I. S. 244.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 10. S. 842.

³⁾ Ebendas. S. 685.

⁴⁾ Ebendas. S. 1027 u. ff.

danach vorstellen können, dass die Bildung der Phenylschwefelsäure bei Unwegsamkeit des Darmkanals vollständig analog sei dem Auftreten des Indicans bei demselben Zustande, welches letztere aus dem bei der Pankreasverdauung gebildeten Indol hervorgeht. Indol und Phenol sind späte Producte der Pankreasverdauung, welche sich in irgend erheblicherer Menge nur bilden, wenn der Darminhalt längere Zeit stagnirt. Zu dieser Stagnation unter weiterem Fortgehen der Pankreasverdauung kommt es aber nur bei Unwegsamkeit des Dünndarms; liegt das Hinderniss im Dickdarm, so muss man mit Jaffe annehmen, dass das Material für die Indolbildung bereits resorbirt ist und die Indolbildung aus diesem Grunde ausbleibt, weil kein Material für dieselbe vorhanden ist.

Die geringe Menge des Phenol, die man in menschlichen Fäces findet, ja selbst das vollständige Fehlen desselben in den Hundefäces würde keinen Einwand gegen diese Erklärung bilden. Denn einerseits ist es ja sehr wohl denkbar, dass es unter normalen Verhältnissen nicht zur Phenolbildung im Darm kommt, während dieselbe bei Stagnation des Darminhaltes eintritt, andererseits ist von einer verhältnismässig leicht löslichen Substanz, wie das Phenol, zu erwarten, dass sie zum allergrössten Theil im Darmkanal resorbirt wird. Man kann dagegen nicht einwenden, dass der Harn dann regelmässig Phenol enthalten müsse: es liegt kein Nachweis dafür vor, dass auch kleine Mengen Phenol in Form von Phenylschwefelsäure wieder ausgeschieden werden; es ist vielmehr sehr wohl möglich, dass kleine Mengen Phenol im Körper oxydiert werden. Ich darf daran erinnern, dass ich schon vor einigen Jahren im Blut von mit Phenol vergifteten Kaninchen Oxalsäure nachgewiesen habe, die man ungezwungen als Oxydationsproduct des Phenol betrachten kann. Es sollen hierüber in nächster Zeit weitere Versuche angestellt werden.

Etwas anders steht die Sache aber, wenn man die ausserhalb des Körpers gebildeten Mengen Phenol in Betracht zieht, Baumann erhielt aus 100 Grm. feuchtem Fibrin und 100 Grm. Pankreas bei stägiger Digestion nur 0,073 Tribromphenol. Bei meinem Versuch I wurde dagegen in 3 Tagen 0,556 Grm. erhalten, also 7 bis 8 Mal soviel. Man kann die Erklärung dieser Erscheinung nicht gut in den günstigeren Bedingungen des Thierkörpers suchen, denn es lässt sich kaum absehen, worin die günstigeren Bedingungen für

die Bildung des Phenol in diesem Falle bestehen sollten. Zudem musste bei dem starken Erbrechen sicher ein grosser, vielleicht der grösste Theil des Darminhaltes entleert werden¹⁾. Was beim Hunde indessen doch sehr zu Gunsten dieser Anschauung spricht, ist der Umstand, dass die Darmunterbindung bei einem Thier, dessen Darm durch mehrtagiges Hungern von Residuen der Nahrung befreit ist, erfolglos bleiben. Für den Menschen scheint allerdings, wie wir später noch sehen werden, das einfache Schema: „Stagnation des Darminhaltes, Fortgang der Pankreas- Verdauung resp. -Fäulniss, Bildung von Phenol, Resorption, Ausscheidung von Phenylschwefelsäure im Harn“ nicht auszureichen.

Die wechselnde Füllung des Darmkanals ist wohl auch der Hauptgrund dafür, dass die Darmunterbindungen mitunter sehr wenig, mitunter auch gar kein Phenol ergeben. Die erste hierhin gehende Beobachtung machte ich an einem kleinen Hund (glatthaarig, schwarz) von 7,4 Kilo, dem in Intervallen von einigen Wochen der Darm 3mal unterbunden wurde.

Versuch V, VI, VII.

9. December 1876. Operation in der Morphiumnarcose zwischen 11 und 12 Uhr. Blase während der Operation entleert. Der Hund steht in den ersten Stunden nach der Operation unter starker Morphiuwirkung, erholt sich aber sehr bald soweit, dass er Abends 6 Uhr beim Öffnen des Deckels seines 1 Meter hohen Käfig mit einem Satz aus demselben herauspringt. Im Lauf des Tages wiederholtes Würgen und Erbrechen, ebenso später, zuletzt in der Nacht vom 10. zum 11. Vom 11. ab vollständiges Wohlbefinden, am 12. Kothentleerung. Harn wurde aufgefangen am 10. 11 Uhr = I, am 12. früh = II, am 13. 11 Uhr = III.

Harnentleerung I. 140 Ccm., spec. Gew. 1035.

100 Ccm. mit Salzsäure angesäuert, destillirt. Im Destillat entsteht auf Zusatz von Bromwasser schwache, sehr schnell krystallinisch werdende Fällung.

Harnentleerung II. 200 Ccm., spec. Gew. 1037.

100 Ccm. ebenso behandelt: keine deutliche Fällung mit Brom. Die Schwefelsäurebestimmung ergab präformirt 1,144 schwefelsaurer Baryt, gebunden 0,096. Verhältniss 1 : 11,9. Indicangehalt gering.

Harnentleerung III. 92 Ccm., spec. Gew. 1044.

Kein Phenol, Indicangehalt gering.

Am 5. Januar 1877 wurde auf's Neue der Dünndarm unterbunden; es trat mehrmals Erbrechen ein, in der Nacht vom 8. zum 9. reichliche Defäcation. Im Harn war kein Phenol nachweisbar, der Indicangehalt gering.

Am 25. Jan. wurde auf's Neue der Darm unterbunden, nachdem der Hund am

¹⁾ Gleiche Bedenken äussert Senator für das Indican. Berl. klin. Wochenschr. 1877. No. 40.

Abend vorher etwa $\frac{3}{4}$ Pfund gehacktes Fleisch gefressen. Das Allgemeinbefinden des Hundes war nach der Operation, die ersten Stunden abgerechnet, so wenig gestört, dass es fast als normal bezeichnet werden könnte. Erbrechen trat überhaupt nicht ein. Harn wurde entleert am 27. = I und am 29. (eine Entleerung am 28. damit vereinigt) = II.

Harnentleerung I. 230 Cem., spec. Gew. 1034.

In 150 Cem. kein Phenol nachweisbar. Indican ziemlich reichlich. Die Fällung mit Chlorbaryum ergab schwefelsauren Baryt: a) präformirt 1,343 Grm., b) gebunden 0,3484 Grm. Verhältniss b:a = 1:5,4.

Der Hund wurde getötet: es fand sich eine ganz frisch vernarbte Stelle etwa 20 Cm. vom Pylorus entfernt mit eingehelpter Ligatur, sowie eine ältere Narbe, etwa 3 Cm. tiefer. Eine dritte Narbe war nicht zu entdecken. Magen und Darm fast leer.

Ebenso wurden auffallend geringe Mengen erhalten in

Versuch VIII.

Weisse weibliche Dogge von 25 Kilo.

Den 28. Juni 1877 Operation. Hund danach stark afficirt, äussert lebhafte Schmerzen; in der Nacht zum 29. Erbrechen. Das Erbrochene riecht ausgeprägt fäculent und giebt bei der Destillation für sich ein durch Bromwasser sich trübendes Destillat. Nach Zusatz von Salzsäure nochmals destilliert; im Ganzen erhalten 0,0075 Tribromphenol. — Harn bis zum 29. 4 Uhr Nachmittag 175 Cem., spec. Gew. 1045. Indicanreaction bei Verdünnung auf das 90fache, also bei spec. Gew. von 1,0005 noch recht deutlich. Nur sehr geringe Mengen Phenol nachweisbar.

Auch in dem späterhin Erbrochenen war Phenol nachweisbar, im Harn dagegen nicht. Die Indicanreaction trat an den folgenden Tagen gleichfalls bei Verdünnung zum spec. Gewicht 1,0005 deutlich ein. (Die Beziehung auf das spec. Gewicht scheint mir geeignet, eine Vergleichung des Indicangehaltes verschiedener Harne zu ermöglichen.)

Der negative Erfolg in einzelnen Versuchen kann nicht Wunder nehmen, wenn man erwägt, dass zur Bildung von Phenol jedenfalls erforderlich ist, dass eine ansehnliche Menge Eiweiss mehrere Tage der Einwirkung des Pankreassecretes im Darm unterliegt. Diese Bedingung kann aber durch ungenügende Anfüllung des Darms vor Beginn des Versuches, zu hohe Unterbindung, Entfernung des Darminkaltes durch Erbrechen, zu schnelle Herstellung der Durchgängigkeit des Darmkanals aufgehoben werden. Alle diese Momente können leicht einen negativen Erfolg verursachen. Auch die directe Entfernung von Phenol im Erbrochenen kommt in Betracht.

Ich will nicht behaupten, dass unter diesen Verhältnissen sich gar kein Phenol bilde oder auch nur, dass kein Phenol zur Resorption komme, sondern allein durch Erbrechen entleert werde,

ich betrachte vielmehr die Phenolausscheidung nicht als directes Maass der Phenolbildung. Die Schwankungen und negativen Ergebnisse werden vollständig erklärlich, sobald man annimmt, dass ein Theil des resorbirten Phenol oxydirt wird¹⁾). Die Menge des der Oxydation unterliegenden Phenol wird wahrscheinlich in Relation stehen zur Menge des resorbirten Phenol, andererseits aber doch ebenso wahrscheinlich eine gewisse absolute Grösse haben, so dass, wenn die Menge des resorbirten Phenol unter dieser Grenze bleibt, nur Spuren von Phenol, der Oxydation entgehend, in den Harn übertreten.

Dagegen scheinen mir diese Momente doch nicht hinreichend, um den negativen Erfolg an 2 Hunden zu erklären, denen gleichzeitig eine Gallenfistel angelegt wurde. Eine Beteiligung der Galle an der Phenolbildung war in doppelter Richtung denkbar. Einmal werden der Galle ziemlich allgemein antiseptische Eigenschaften zugeschrieben, vermöge welcher sie die Fäulnisszersetzung im Darmkanal beschränken soll. Es war also denkbar, dass bei Fortfall dieses Einflusses sich Phenol in vermehrter Menge bilden könnte. Andererseits ist es wohl kaum zweifelhaft, dass die Cholsäure zu einem grossen Theil ihres Moleküls in die Reihe der sogenannten aromatischen Substanzen gehört²⁾) und man konnte danach vermuten — und das war der Gesichtspunkt, von dem ich eigentlich ausging —, dass im Darmkanal sich vielleicht Phenol aus den Gallensäuren abspalten möchte. Die beiden darüber angestellten Versuche haben nun ein sehr auffälliges Resultat ergeben.

Versuch IX.

Hund A, derselbe, der zu Versuch I. gedient hatte.

19. Februar 1877 Mittags 12—1 Uhr. Anlegung einer Gallenblasenfistel und Unterbindung des Darms. — Ansiebige Darmentleerung nach der Operation, wie fast in allen Versuchen. Harnentleerung I in eine untergehaltene Schale kurz nach der Operation, im Lauf des Tages kein Erbrechen.

20. Febr. Der Hund steht vom Lager auf, läuft umher, kein Erbrechen; aus der Canüle tropft reichlich Galle. Harnentleerung II in eine Schale.

21. Febr. Befinden gut, kein Erbrechen. Galle fliest reichlich, ebenso am 22. Da eine Harnentleerung am 21. nicht erfolgt war, wurde der Hund zur Nacht in den Käfig gesetzt; in der Nacht zum 22. Harn gelassen, mit Galle verunreinigt, mit II vereinigt. In der Nacht zum 23. riss sich der Hund die Canüle heraus.

¹⁾ Diese Annahme ist inzwischen durch von Herrn Dr. Tauber auf meine Anregung ausgeführte Versuche bestätigt.

²⁾ Vgl. Baumstark, Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 6. S. 1377.

23. Febr. Befinden schlecht. 1 Uhr Mittags getötet. Dauer des Versuches 4mal 24 Stunden. Aus der Blase wurde noch Harn gesammelt = III. Bei der Section zeigte sich die Bauchhöhle voll Blut und Galle, beginnende Peritonitis.

Die Harnentleerungen betragen: I 443 Ccm., spec. Gew. 1031. II 315 Ccm. spec. Gew. 1033. III 285 Ccm., spec. Gew. 1032. In allen Harnentleerungen war keine Spur Phenol nachweisbar, die Destillate blieben auf Zusatz von Bromwasser klar. Gebundene Schwefelsäure enthält der Harn nur in äusserst geringer Menge. Auch eine deutliche Vermehrung des Indicans war nicht zu constatiren; die Grenze der wahrnehmbaren Reaction lag bei $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{10}$ Verdünnung, also bei 1006—1003 spec. Gew., ein für Hundebarn im Hungerzustand geringer Gehalt. — Die N-Bestimmungen ergaben für I 12,537 Grm., für II 10,98, III 8,81. Die Destillate aller Harne enthielten reichlich Schwefel.

Versuch X.

Hund B, derselbe, der zu Versuch II. gedient hatte.

3. März 1 Uhr Mittags. Gallenblasenfistel und Dünndarmunterbindung nach reichlicher Fleischfütterung. Der Hund sehr stark afficirt, liegt die ganze Zeit theilnahmlos da; Erbrechen tritt am 3. nicht ein, dagegen in der Nacht zum 4. und später noch einige Mal. Am 5. März 1 Uhr Mittags wurde der stark collabirte Hund getötet. Bei der Section ergab sich frische Peritonitis mit eitrigem Beschlag auf den Organen der Bauchhöhle und dünnflüssigem trüben Exsudat in derselben. Die unterbundene Stelle liegt 20 Cm. über der Valvula Bauh., der Darm oberhalb enorm injicirt, stark ausgedehnt. Der Unterbindungsfaden im Durchschneiden.

Bei dem Zustand des Thieres gelang es nicht, den Harn frei von Beimischungen zu erhalten; derselbe war sowohl mit Galle, wie mit Erbrochenem verunreinigt. Der gesammelte Harn wurde mit Salzsäure destillirt. Das Destillat bleibt mit Bromwasser klar, es enthält reichlich Schwefel.

Wenn diese beiden Versuche auch nicht hinreichen, die Rolle der Cholsäure bei der Phenolbildung zu beweisen, so bleibt es doch immer sehr bemerkenswerth, dass bei 2 Hunden, die in einem früheren Versuche reichliche Phenolausscheidung nach Darmunterbindung gezeigt hatten, dieselbe jetzt vollständig ausbleibt, ohne dass sich Ursachen dafür auffinden lassen.

Bemerkenswerth ist noch, dass der Harn auch beim Bestehen der Gallenfistel unterschweflige Säure enthält, wie bereits Kunkel gefunden hat. Die Quelle der unterschwefligen Säure im Harn ist also nicht das Taurin der Galle. Dieses Ergebniss steht in Einklang mit meiner früheren Angabe, dass in den Magen eingeführtes Taurin beim Hund keine unterschweflige Säure bildet.

Ich verlasse damit diesen Abschnitt und wende mich zu den an Kaninchen angestellten Versuchen.

Die erste Angabe über das Vorkommen von Phenol im Kaninchenharn finde ich bei Buliginsky. B. sagt darüber (Tübing. med. chem. Untersuch. S. 239): „im Kaninchenharn scheint die Substanz nur selten vorzukommen. Die an Kaninchen angestellten Fütterungsversuche lassen mich bis jetzt noch keine bestimmten Verhältnisse erkennen. Es ist dabei aber sehr auffallend, dass ich in allen den Fällen, in welchen keine Carbolsäure im Harn sich nachweisen liess, auch keine merkliche Quantität Hippursäure finden konnte, so dass man vielleicht annehmen dürfte, dass die Bildung der Carbolsäure erzeugenden Substanz mit der Erscheinung der grösseren Menge von Hippursäure im Harn in irgend welchem Zusammenhang stehe. Im Destillat des Kaninchenharns findet man übrigens gewöhnlich anstatt der Carbolsäure andere unbekannte, ölige flüchtige Substanzen, welche, ihrem mannichfältigen Gerüche nach, bei verschiedener Nahrung ganz verschieden zu sein scheinen. Weiterhin findet sich eine Angabe von E. Baumann¹⁾), nach welcher der Harn von Thieren (offenbar Kaninchen) nach Fütterung mit Rüben und Kartoffeln nur sehr geringe Mengen von Phenylschwefelsäure und Kresylschwefelsäure enthält. Ich hatte nicht die Absicht, den Einfluss verschiedener Futterarten auf die Phenolausscheidung festzustellen, mir lag vielmehr vor Allem daran, einen Fütterungsmodus ausfindig zu machen, bei dem kein Phenol oder nur eine sehr minimale Menge ausgeschieden wird. Es ergab sich nun in dieser Hinsicht aus zahlreichen Versuchen folgendes sehr complieirte Verhalten.

Die Kaninchen wurden in einem asphaltirten Zimmer frei umherlaufend gehalten und mit Kartoffeln und Hafer gefüttert. Ausserdem erhielten sie nur noch etwas Gras resp. Heu. Entleerte ich bei solchen Kaninchen die Blase durch Druck oder fing den Harn im Käfig auf, so enthielt der Harn bald reichlich Phenol, bald mässig, bald nur Spuren — vollkommen regellos —, so dass ich hier nicht umhin konnte, individuelle Unterschiede anzunehmen. Wurden die Thiere nun einzeln in Käfige gesetzt und mehr Hafer und Kartoffeln (ohne Schalen) gefüttert, so verschwand in längstens 8 bis

¹⁾ Zeitschr. f. physiol. Chem. I. S. 60.

10 Tagen regelmässig das Phenol, wenigstens soweit, dass das Destillat mit Bromwasser nur eine leichte Trübung gab und nach mehrstündigem Stehen 2 bis 3 leichte krystallinische Flöckchen ausschied.

Hierin kommen indessen vereinzelte Ausnahmen vor; ich habe namentlich 2 derartige Fälle näher verfolgt. Eines scheidet hierin eigentlich aus, da es spontan an Abscessen und Pneumonie zu Grunde ging und hier natürlich nur von gesunden Thieren die Rede sein kann.

Versuch XI.

Kaninchen A Fütterung mit Hafer und Kartoffeln.

Das Thier hat einen grossen Abscess auf der linken Seite des Nackens, welcher ihm schiefe Kopfhaltung aufnöthigt.

Harn vom 17. u. 18.	Das Destillat giebt . . .	0,026	Bromniederschlag.
- - 19.	- - - - -	reichlichen	-
- - 20. u. 21.	[210 ¹] Ccm., spec. Gew. 1013]	0,023	-

Am 20. zeigte das Thier schon starke Dyspnoe, stirbt am 21. spät. Die Section ergab ausgebreitete käsige Pneumonie und verkäste Abscesse in der Nackengegend.

Versuch XII.

Kaninchen B. Seit dem 12. September 1877 Fütterung mit Kartoffeln und Hafer.

Datum.	Harnmenge.	Spec. Gew.	Verhalten gegen Bromwasser resp. Menge des Niederschlags.
15.	80	1022	0,030
16.	80	1017	0,024
17.	115	1013	0,009
18. u. 19.	90	1020	0,029
20. u. 21.	120	1022	schwache Trübung.
22. u. 23.	105	1027	0,088
24. u. 25.	110	1021	Trübung.
26. u. 27.	130	1017	Trübung, Niederschlag nicht wägbar.
28. u. 29.	100	1023	do. do.

Am 30. getötet; bei der Section ist keine erhebliche Abnormität zu entdecken.

Noch am 10. Tage nach Beginn der Fütterung wurde also stark phenolhaltiger Harn entleert und auch dann verschwand das Phenol nicht vollständig. Sehr auffällig ist das Wiederauftreten desselben, nachdem am Tage vorher schon ein fast phenolfreier Harn entleert war und zwar in einer Quantität, welche die bisher entleerten erheblich übersteigt. — Bei sehr vielen Kaninchen enthielt der Harn bei der angegebenen Fütterung auch nicht die leisesten Spuren von

¹⁾ Harnvolumina durch Wasserzusatz abgerundet.

Phenol. Das Destillat blieb mit Bromwasser vollständig klar; in anderen Fällen blieb ein äusserst geringer Gehalt bestehen. Die Art des Verschwindens des Phenols ist sehr wechselnd; bald verschwindet es in wenigen Tagen, bald erst am 8. oder 10. Tage; die Schnelligkeit des Verschwindens hängt nicht von einem ursprünglichen geringen Gehalt ab, mitunter hält sich vielmehr ein ursprünglich geringer Gehalt sehr lange. Oefters wurde beobachtet, dass eine Harnentleerung schon phenolfrei war, die nächste wiederum phenolhaltig.

Sehr auffällig ist die Thatsache, dass der Harn von einzelnen im engen Käfig gehaltenen Kaninchen immer verhältnissmässig doch nur wenig Phenol enthält, weit weniger, wie der Harn derselben Thiere bei derselben Nahrung, wenn ihnen mehr Freiheit gegönnt wird. — Eine ganz analoge Beobachtung findet sich in der unter Jaffe's Leitung erschienenen Dissertation von Peurosch¹⁾), bezüglich des Indicans. P. beobachtete, dass Kaninchen, welche in einem sehr geräumigen, dunkeln, im Hausflur stehenden Kasten, der ihnen ausgiebige Bewegungen gestattete, aufbewahrt wurden bei Hafer-, Kartoffel- oder Brodfütterung, einen beträchtlichen Indican gehalt im Harn zeigten, der alsbald verschwand, wenn die Thiere bei derselben Nahrung in die engen Versuchskäfige des Laboratoriums gebracht worden waren.

Ich habe mich hier genügend gegen falsche Schlussfolgerungen gesichert gehalten, wenn die Kaninchen, die ich zu Versuchen benutzte, einige Tage hinter einander phenolfreien Harn ausschieden. Beiläufig sei noch bemerkt, dass der phenolfreie Harn sich in Ueber-einstimmung mit Buliginsky frei von Hippursäure erwies oder doch sehr arm daran, so oft er darauf untersucht wurde.

Ich beabsichtigte, zunächst festzustellen, ob auch bei Kaninchen, die phenolfreien Harn entleeren, die Unterbindung des Darms das Auftreten von Phenol zur Folge habe. Da sich bei diesem Versuch die Complication mit dem Hungerzustand voraussichtlich nicht vermeiden liess, schien es mir zweckmässig, vorher einen Hungerversuch anzustellen. Ich wählte hierzu ein ungewöhnlich grosses und kräftiges Thier von mehr als 3 Kilo Gewicht, das indessen trotzdem schon zwischen 5. und 6. Hungertage erlag.

¹⁾ Peurosch, Ueber die Entstehung des Indicans. Dissert. Königsberg 1877.

Versuch XIII. Hungerversuch.

Kaninchen C. erhält vom 24. Juni 1877 ab reichlich Hafer und Wasser (im Käfig). — Der Harn vom 26., 27., 28., 29. Juni entbält kein Indican, das Destillat bleibt mit Bromwasser klar.

Am 30. früh das Futter entfernt. Wasser ad libitum, es werden ungefähr 35 Ccm. täglich davon aufgenommen.

Harn vom 30. Juni und 1. und 2. Juli 105 Ccm., spec. Gew. 1037. Das Destillat bleibt mit Bromwasser klar.

Harn vom 3. und 4. Juli 220 Ccm., spec. Gew. 1030. Destillat bleibt mit Bromwasser klar, mässiger Indicangehalt.

Der Versuch ist entscheidend: der Hungerzustand führt keine Phenolausscheidung herbei.

Versuch XIV. Darmunterbindung.

Kaninchen D. Haferfütterung. Harn phenolfrei. Am 18. Juli 1877 operirt. Bauchhöhle in der Medianlinie geöffnet. Doppelte Unterbindung mit Seidenfäden: eine Ligatur am unteren Ende des Dünndarms, die zweite zwischen Cöcum und Colon. Das Thier sitzt an den folgenden Tagen zusammengekauert, frisst wenig, stirbt am 24. Abends. Die Section ergab diffuse Peritonitis, die Fäden im Durchschneiden, von käsigen Massen umgeben. Dickdarm leer, Dünndarm enorm durch Gas ausgedehnt. Die Organe des Kaninchens gesund.

Tabelle zu Versuch XIV.

Datum.	Harn- menge.	Spec. Gew.	Verhalten des Destillates gegen Brom- wasser resp. Menge des Niederschlages.
15. u. 16. Juli	nicht bestimmt		leichte Trübung.
17.	do.		ganz klar.
18.—21.	185	1021	0,0235
22. u. 23.	85	1031	klar.

Versuch XV. Darmunterbindung.

Kaninchen E. Fütterung mit Kartoffeln und Hafer vor dem Versuch. Harn phenolfrei. Doppelte Unterbindung des Darms am 1. August. Tod den 4. früh. Der gesammte Harn destillirt giebt 0,0235 Bromniederschlag.

Versuch XVI. Darmunterbindung.

Kaninchen F. Fütterung mit Kartoffeln und Hafer im Käfig vom 25. Juli ab. Das Harndestillat der ersten Tage giebt mit Bromwasser schwachen Niederschlag, vom 30. nicht; ebenso am 31. völlig klar. Am 1. August doppelte Darmunterbindung. Tod am 4. Aug. 10 Uhr Morgens. Das Destillat des gesammelten Harns giebt 0,0285 Bromfällung.

Versuch XVII. Darmunterbindung.

Kaninchen G. Fütterung mit Kartoffeln und Hafer seit dem 14. September 1877. Am 23. Sept. Ligatur zwischen Cöcum und Colon. Ich wählte diese einfache Operation, weil mir nach der doppelten Unterbindung die Mehrzahl der Thiere schon am 1. oder 2. Tage nach der Operation zu Grunde ging nach dem Vorgange von Peurosch l. c. S. 19. Die Ligatur des Dickdarms dicht am Cöcum ist der

Unterbindung des Dickdarms beim Hunde nicht gleichzusetzen, denn beim Kaninchen wird dadurch die Entleerung des Cöcum verhindert, in welchem umfangreich faulnissartige Vorgänge verlaufen. — Tod den 30. Mittag.

Tabelle zu Versuch XVII.

Datum.	Harn-menge.	Spec. Gew.	Verhalten des Destillates gegen Bromwasser resp. Menge des Niederschlags.
14. Septbr. 1877.	115	1013	schwache Trübung.
15.	100	1012	Trübung, nach 24 Stunden einige krystallinische Flocken.
16.	135	1014	bleibt klar.
17.	128	1014	bleibt ganz klar.
18. u. 19.	100	1021	Spur Trübung.
20.	100	1013	do.
21. u. 22.	100	1022	völlig klar.
23. u. 24.	115	1031	sehr starke Trübung, geringe Fällung.
25., 26., 27.	145	1040	0,184.
28. u. 29.	110	1027	0,046.

Versuch XVIII. Darmunterbindung — Controlversuch.

Durch diesen Versuch sollte gleichzeitig festgestellt werden, ob nicht vielleicht die Eröffnung der Bauchhöhle an sich und die Reizung des Peritoneum durch den um den Darm gelegten Faden von Einfluss sei auf die Phenolbildung. Es wurde daher am 23. September 1877 die Bauchhöhle wie gewöhnlich geöffnet, ein Faden um das Colon hart-am Cöcum geschlungen, derselbe auf einem untergeschobenen Scalpelstiel fest geknotet, so dass er einen dem Colon sehr locker anliegenden Ring darstellt. Das Thier zeigte gegenüber dem an demselben Tage unterbundenen Kaninchen G. ein ganz anderes Verhalten. Es frass schon am nächsten Tage und erschien bald ziemlich munter. Am 30. wurde die Bauchhöhle wieder geöffnet. Der Faden war mit käsigen Massen umhüllt und lag in der halben Circumferenz des Colons in einer rinnenförmigen Vertiefung, so dass er doch vielleicht die Fortbewegung des Darminhaltes etwas gehemmt haben mag. Der Faden wurde entfernt, ein neuer durchgezogen und das Colon fest unterbunden. Tod den 4. Abends. Sectionsergebniss: intensive Peritonitis mit käsigen Exsudatmassen. Colon und Rectum leer, Dünndarm und Cöcum enorm durch Gas aufgetrieben; im Dünndarm ausser Gas nur eine wässrige, fast klare Flüssigkeit. Lungen comprimirt, rechtes Herz mit Blut überfüllt.

Tabelle zu Versuch XVIII.

Datum.	Harn-menge.	Spec. Gew.	Verhalten des Destillates gegen Bromwasser resp. Menge des Niederschlags.
13. u. 14. Sept.	250	1014	mässige Trübung, einige krystallinische Flocken.
15.	100	1014	ganz schwache Trübung.
16.	75	1015	schwache Trübung.
17.	120	1014	do.
18.	95	1012	do.
19.	90	1020	minimale Trübung.
20.	100	1015	ganz klar.

Datum.	Harn-menge.	Spec. Gew.	Verhalten des Destillates gegen Bromwasser resp. Menge des Niederschlags.
21. u. 22. Sept.	95	1023	ganz klar.
23. u. 24.	120	1022	ganz klar.
25., 26., 27.	150	1024	0,013.
28. u. 29.	115	1020	schwache Trübung, einige krystallinische Flocken, nicht wägbar.
30. Sept. 1., 2., 3. Oct.}	100	1027	0,033.

Die aus der Blase nach dem Tode gesammelten Harnreste enthalten nur sehr wenig Phenol.

Es hat also in diesem Versuch auch der Insult des Darms ohne vollständige Umschnürung das Auftreten von etwas Phenol zur Folge gehabt, doch kann der Versuch als entscheidend in dieser Richtung nicht betrachtet werden, da der Faden des Colon anscheinend etwas geschnürt hatte. Bemerkenswerth ist bei demselben auch, dass die Eröffnung der Bauchhöhle das Hervorziehen des Darms und die Einbringung eines fremden Körpers in die Bauchhöhle relativ wenig Reaction zur Folge hatte. Die Entscheidung der aufgeworfenen Frage, in wieweit der Eingriff als solcher von Einfluss ist auf die Ausscheidung von Phenol muss weiteren Versuchen überlassen bleiben.

Versuch XIX. Darmunterbindung.

Kaninchen J. Fütterung mit Kartoffeln und Hafer.

Der Harn vom 2. October giebt im Destillat eine leichte Trübung mit Bromwasser, die folgenden Harnentleerungen nicht mehr, das Destillat bleibt vollständig klar. Darmunterbindung zwischen Colon und Coecum am 8. Der Harn vom 8. ist frei von Phenol. Tod in der Nacht vom 11. zum 12. Der Harn gab 0,035 Bromniederschlag. Ein Theil des Darminhaltes wurde mit Salzsäure destillirt. Das filtrirte Destillat trübte sich mit Bromwasser; in wenigen Minuten schieden sich glitzernde Krystallblättchen aus, jedoch nur in geringer Menge.

Versuch XX. Darmunterbindung.

Kaninchen L. 1700 Grm. schwer, mit Kartoffeln und Hafer gefüttert. Der Harn ist vor der Unterbindung absolut frei von Phenol: das Destillat bleibt mit Bromwasser vollständig klar. Am 14. Januar 1878 der Dickdarm dicht am Coecum unterbunden. Das Kaninchen verträgt die Operation gut, frisst noch in den nächsten Tagen, stirbt in der Nacht zum 21., lässt während dieser Zeit reichlich Harn.

Harn vom 14., 15., 16. und 17. mit Salzsäure destillirt, das Destillat mit Ammon alkalisch gemacht und auf's Neue destillirt bis auf einen geringen Rückstand. Das Destillat mit Salzsäure ange säuert, durch Zusatz von etwas Wasser auf 150 Ccm. gebracht.

100 Cem. mit Bromwasser gefällt = 0,138 Grm., also für das ganze Destillat 0,207 Grm. Die restirenden 50 Cem. mit Aether ausgeschüttelt; der ätherische Auszug hinterlässt beim Verdunsten schwach gefärbte ölige Tropfen von Geruch des Kresol. Das Oel löst sich beim Erwärmten mit Wasser. Ein Tropfen Eisenchlorid bewirkt in der wässerigen Lösung intensive Blaufärbung, die Flüssigkeit verfärbt sich indessen bald, wird schmutzig grau. Beim Erwärmen der Lösung mit salpetersaurem Silber trat Reduction ein, dagegen gelang die Ammoniak-Chlorkalkreaction nicht.

Harn vom 18., 19., 20. und 21. ebenso behandelt. 100 Cem. des Destillates gaben 0,100 Bromniederschlag, die ganze Menge also 0,150. Auch hier trat wiederum die Eisenchloridreaction intensiv ein, die Ammoniak-Chlorkalkreaction dagegen nicht. Die rückständige Flüssigkeit, die bei der Rectification des ersten Destillates geblieben war, reagirte schwach sauer und roch etwas nach Buttersäure — der Geruch trat nach dem Ansäuern mit Salzsäure noch deutlicher hervor. Zusatz von Bromwasser bewirkte keine Trübung. Das Phenol geht also aus der ammoniakalischen Lösung vollständig in das Destillat über. — Die Menge des Bromniederschlags betrug im Ganzen nicht weniger wie 0,357 Grm. oder 0,045 pro Tag.

Bei der Section fand sich das Abdomen enorm aufgetrieben, in der Bauchhöhle flockig trübe Flüssigkeit, die Ligaturstelle mit eitrigem und käsigem Massen bedeckt. Der Dickdarm leer, zusammengefallen, Blinddarm und Dünndarm enorm aufgetrieben. Die Schleimhaut und Muscularis des Dünndarms und Blinddarms an zahlreichen bis 1 Cm. Durchmesser zeigenden Stellen necrotisiert, so dass der Darm nur noch aus der dünnen durchscheinenden Serosa bestand, ein Befund, der sich übrigens weniger ausgeprägt auch in anderen Fällen fand. Im Uebrigen der gewöhnliche Befund des Erstickungstodes. Der Darminhalt, mit Salzsäure destillirt, gab kein Phenol.

Die Unterbindung des Darmkanals hat also auch bei Kaninchen regelmässig das Auftreten von Phenol resp. Kresol und zwar etwa von 48 Stunden nach der Unterbindung an. Die entleerten Quantitäten Phenol sind in Anbetracht der Kleinheit der Thiere nicht unerheblich, übrigens aber sehr wechselnd. Im Ganzen haben die Kaninchen mit unterbundenem Darm an 28 Tagen 0,7205 Bromniederschlag geliefert. Auf 100 Kilo Kaninchen berechnet sich pro Tag 0,485 Phenol (das Gewicht der Thiere zu 1500 Grm. ange-

nommen), ein Werth, welcher der Maximalausscheidung des Menschen bei Ileus — 0,623 Grm. für 100 Kilo am Tage — ziemlich nahe kommt. Die Maximalausscheidung bei Kaninchen mit unterbundenem Darm erreicht dagegen einen weit höheren Werth. In Versuch XVII wurde an 3 Tagen 0,184 Bromniederschlag geliefert, daraus berechnet sich für 100 Kilo Kaninchen pro Tag 1,156 Phenol, also fast das Doppelte der Maximalausscheidung beim Menschen.

Gehen wir nun an die Erörterungen der Ursachen für das Auftreten von Phenol resp. Kresol beim Kaninchen, so befinden wir uns in einer viel schwierigeren Lage, wie bei der Beantwortung derselben Frage beim Hunde.

Zunächst ist das Kresol, um das es sich wahrscheinlich hier handelt, als Product der Eiweisszersetzung bisher nicht beobachtet. Sehen wir von dieser Schwierigkeit ab, so erscheint die normale Phenolausscheidung bis zu einem gewissen Grade verständlich. Die Verhältnisse des Darmkanals, die nothwendig eine Stagnation des Inhaltes im Coecum bedingen, sind denen des Fleischfressers mit unterbundenem Darmkanal ähnlich. Wie erklärt sich nun aber das Verschwinden des Phenol bei einer bestimmten Fütterung und alle die zahlreichen Unregelmässigkeiten in der Ausscheidung? Man könnte geneigt sein, an eine schnellere Fortbewegung des Darminhaltes bei Kartoffelfütterung zu denken, doch ist diese Annahme durchaus nicht begründet.

Ein Factum ist jedenfalls sehr bemerkenswerth: Kresol- und Indicanbildung sind beim Pflanzenfresser unabhängig von einander. Peurosch und Jaffe haben nach Darmunterbindungen bei Kaninchen mit gewöhnlicher Nahrung keine irgend erhebliche Indicanbildung constatiren können; ich kann dieses durchaus bestätigen. Auch andere kresolreiche Kaninchenharne waren fast regelmässig sehr indicanarm. Während also beim Fleischfresser phenolreiche Harne auch stets sehr viel Indican enthalten, ist dieses bei Kaninchen nicht der Fall und man muss daraus schliessen, dass die physiologischen Bedingungen für die Bildung dieser beiden Substanzen, das Kresol und das Indican, nicht so nahe aneinanderliegende sind wie beim Fleischfresser für das Phenol und Indican.

Ich möchte hier noch einige Versuche anschliessen, die ich darüber angestellt habe, ob eine reichlichere Zufuhr von Eiweiss vielleicht eine grössere Phenolausscheidung bei Kaninchen zur Folge

haben. Es wurde gehacktes Fleisch und Blutserum gewählt. Das Fleisch erhielten die Kaninchen neben ihrem gewöhnlichen Futter eingestopft, manche Kaninchen fressen es auch von selbst. Eine Aufforderung zu diesen Versuchen lag auch in den Beobachtungen von Jaffe und Péurosche, nach denen eine Fütterung mit Fleisch bei Kaninchen reichliche Indicanausscheidung herbeiführt.

Tabelle zu Versuch XXI.

Datum.	Fütterung.	Harnmenge.	Spec. Gew.	Verhalt. des Destillates gegen Bromwasser.	Indican-reaction.
5. Juli 1877.	Kartoffeln u. Hafer	105	1025	bleibt klar	schwach.
6.	do.	110	1015	do.	do.
7.		nicht bestimmt		do.	do.
8.	Grasfütterung	do.		leichte Trübung	do.
9.		do.		do.	mässig.
10.	Kartoffeln u. Hafer + 50 Grm. Fleisch	nicht bestimmt		do.	do.
11.	Kartoffeln u. Hafer	nicht bestimmt		do.	ziemlich stark.
12.	+ 60 Grm. Fleisch	12	165	0,0185	do.
13.		13	1034		
14.	pro Tag	14	100	0,0125	do.
			1021		

Am 15. Darmunterbindung, Tod in der Nacht zum 16.

Versuch XXII.

Datum.	Fütterung.	Harnmenge.	Spec. Gew.	Verhalten des Destillates gegen Bromwasser.	Indican-reaction.
15.—17. Juli	Kartoffeln u. Hafer	250	1012	bleibt klar	gering.
18.	do. + 50 Fleisch	140	1010	do.	mässig.
19.	do. + 100 Fleisch	255	1018	schwache Trübung	ziemlich stark.
20.	do.	210	1025	do.	do.

Tod am 21. Mittags 1 Uhr. Sectionsbefund ganz negativ. Der Magen angefüllt mit halberweichten Fleischmassen von putridem Geruch; ebenso zeigte der Darminhalt, in dem grössere Fleischpartikelchen nicht erkennbar sind, einen wahrhaft unerträglichen Geruch. Keine erhebliche Gasansammlung im Darmkanal, Abdomen kaum aufgetrieben. Der Tod nach der Fleischfütterung verdient wohl Beachtung.

Dass ein grosser Theil des Fleisches jedenfalls resorbirt ist, beweist das hohe specifische Gewicht des Harns bei einer die Norm weit übersteigenden Menge. Bildet man das Product aus der täglichen Harnmenge in Ccm. und der 2. und 3. Decimale, so erhält man für Kaninchen von 1500 bis 1800 Grm., wie sie durch-

schnittlich zu diesen Versuchen verwendet wurden, bei Fütterung mit Kartoffeln und Hafer nicht leicht höhere Zahlen wie 1000 bis 1800; hier dagegen erhalten wir für den 19. 4590 und für den 20. sogar 5250; es ist also fast die dreifache Menge fester Substanz ausgeschieden worden. Dabei kommt noch in Betracht, dass die Kartoffeln sehr reich an Salzen sind, das Fleisch verhältnissmässig arm daran, so dass eine Steigerung des specifischen Gewichtes in diesem Fall noch in weit höherem Grade auf eine Vermehrung des Harnstoffs hinweist. Endlich sei noch bemerkt, dass der Fleischharn beim Erhitzen mit Säure regelmässig geringe Mengen von Schwefel liefert, welcher sich als leichter Anflug im Kühlrohr findet; aus normalem Kaninchenharn erhält man nichts derart, kaum sichtbare Anflüge beim Hungerharn.

Versuch XXIII. Serumfütterung.

Kaninchen mit phenolfreiem Harn bei Kartoffelfütterung erhält vom 9. Juli 1877 ab 5 Tage lang täglich 25 Cem. Blutserum durch die Schlundsonde. Der Harn erwies sich an allen Tagen frei von Phenol bis auf die Harnentleerung vom 11. An diesem Tage entstand nach Zusatz von Bromwasser Trübung und nach 24 Stunden einige krystallinische Flocken in unwägbarer Menge. Einen unzweifelhaft positiven Erfolg hat also nur der eine Versuch XXI ergeben.

Endlich habe ich noch versucht, durch Abscedirungen im Unterhautbindegewebe Phenolausscheidung herbeizuführen, indem ich mich dabei auf die am Kaninchen A. gemachte Beobachtung stützte, ohne ein ganz entscheidendes Resultat zu erhalten — es sind noch weitere Versuche in dieser Richtung erforderlich.

Versuch XXIV.

Das Kaninchen erhält am 18. September 0,3 Grm., am 19. und 20. je 0,6 Grm. 10procentige Natronlauge unter die Haut gespritzt. Am 30. Sept. wurde das Colon dicht am Coecum unterbunden. Tod am 5. October Abends. Der Befund in der Bauchhöhle war der gewöhnliche. An den Stellen der Natroneinspritzung fand sich die Haut sowohl, wie die Musculatur, letztere in ziemlicher Tiefe necrotisirt, die demarkirende Eiterung erst im Beginn. Die Resultate der Harnuntersuchung sind in der Tabelle zusammengefasst.

Tabelle zu Versuch XXIV.

Datum.	Harn-menge.	Spec. Gew.	Verhalten des Destillates gegen Bromwasser.
14. Sept. 1877.	150	1013	geringe Trübung.
15.	80	1016	bleibt klar.
16.	nicht untersucht (verloren).		
17.	80	1019	bleibt klar.

Datum.	Harnmenge.	Spec. Gew.	Verhalten des Destillates gegen Bromwasser.
18. Sept.	100	1014	bleibt klar.
19. u. 20.	100	1022	Trübung, einige krystallinische Flocken.
21.	82	1013	bleibt klar.
22. u. 23.	100	1026	0,007.
24. u. 25.	115	1024	Trübung, einige krystallinische Flocken.
26.—29.	200	1022	bleibt klar.
30.—2. Oct.	125	1025	0,065.
3.—5.	nicht bestimmt		Trübung, geringe Mengen Niederschlag.

Ueber die wenigen an Menschen nach verschiedenen Erkrankungen noch gemachten Beobachtungen kann ich mich kurz fassen. Sie sind bei Weitem nicht zahlreich genug, um allgemeine Schlüsse zuzulassen, nur soviel geht daraus mit Sicherheit hervor, dass auch beim Menschen ein reichlicher Phenolgehalt des Harns vorkommt, ohne eine merkliche Zunahme des Indicans, während ich umgekehrt noch keinen indicanreichen Harn angetroffen habe, der nicht auch reichlich Phenol enthielt. Der auf Grund der ersten Beobachtungen angenommene Zusammenhang zwischen Phenol und Indicanausscheidung besteht also beim Menschen ebenso wenig wie beim Pflanzenfresser. Ferner fällt die Phenolausscheidung nicht jedesmal mit Stauung des Darminhaltes zusammen. Um einige Beispiele anzuführen wurde Phenolvermehrung beobachtet bei Ileotyphus, acuter Pneumonie, Tetanus traumaticus und vor Allem in einem Fall von Magenectasie (der Einfluss von Medicamenten ist dabei natürlich ausgeschlossen), in anderen Fällen von Typhus und Pneumonie war ein abnormer Phenolgehalt nicht nachweisbar. Weitere klinische Beobachtungen werden diese Verhältnisse aufklären müssen.

Die in den erwähnten Fällen aus 200 Ccm. Harn erhaltenen Mengen Bromniederschlag waren:

Ileotyphus	10. Februar	77	0,074
Pneumonie	12.	"	0,061
Tetanus traum.	11. März	"	0,064
Magenectasie	12. Februar	"	0,200
Derselbe Fall	22.	"	0,149
	23.	"	0,138
	24./25.	"	0,164
	26.	"	0,142

Endlich möchte ich noch mit einigen Worten auf die chemische Natur des Bromniederschlages zurückkommen.

Was den Hundeharn betrifft, so handelt es sich wohl ohne Zweifel um Phenol (dem vielleicht kleine Mengen von Kresol beigemischt sein mögen). Dafür spricht die Eisenchloridreaction und die Ammoniakchlorkalkreaktion. Einmal in Alkohol gelöst, wobei ausser etwas Papierfasern kein unlöslicher Rückstand bleibt, die Lösung verdunstet, zeigte der Bromniederschlag den Schmelzpunkt 88° , durch Auflösen in verdünnter Aetznatronlösung und Ausfällen durch Säure nach dem Vorgange Baumann's konnte der Schmelzpunkt auf 92° erhöht werden. Dieses liegt sehr nahe dem Schmelzpunkt des Tribromphenol, der zu 95° angegeben. Tribromphenol aus reinstem käuflichen Phenol dargestellt, sowie aus solchem, das aus Salicylsäure erhalten war und gleichfalls einmal mit Alkohol behandelt, zeigte den Schmelzpunkt 92 bis 93° . Die einmalige Auflösung in Alkohol ist nothwendig. Merkwürdigerweise schmilzt nehmlich sowohl der aus Phenol, wie der aus dem Harn erhaltene Niederschlag erst bei weit höherer Temperatur, wenn man ihn direct dem Versuch unterwirft, nehmlich erst bei 118 bis 125. Derartige abnorme Schmelzpunkte werden öfters beim ersten Schmelzen von Substanzen beobachtet; ein vorgängiges Schmelzen ist aber hier nicht gut zulässig, weil dabei leicht Zersetzung eintreten. Die Bromniederschläge schmelzen auch beim Kochen mit Wasser in der Regel nicht, wenn sie nicht vorher in Alkohol gelöst waren.

Beim Auflösen in verdünnter Natronlauge hinterlässt der aus dem Harn dargestellte Bromniederschlag einen ansehnlichen Rückstand. Dasselbe ist auch bei reinem Phenol der Fall. Dieser Rückstand schmilzt bei 200° noch nicht, färbt sich aber dabei braun. Welche Verbindung hier vorliegt, bleibt noch aufzuklären.

Der in den Destillaten aus Kaninchenharn und Menschenharn enthaltene Körper zeigt ein abweichendes und für beide Harne im Wesentlichen gleiches Verhalten. Schüttelt man die Destillate mit Aether, so bleibt beim Verdunsten desselben ein schwach gefärbtes Öl, das sich ziemlich schwierig in Wasser löst. Die Lösung giebt mit Eisenchlorid eine schmutzig-bläuliche, mit Ammoniak und Chlorkalk keine grüne Färbung — es kann sich also nicht um Phenol allein handeln. Dem entspricht auch das Verhalten des Bromniederschlaages. Ohne vorhergehende Lösung in Alkohol schmilzt der selbe bei 93° , mitunter auch höher; nach der Lösung in Alkohol zeigte er einen wechselnden Schmelzpunkt von etwa 56° an bis zu

70° im Maximum. Es liegt also wahrscheinlich Kresol vor. Eine Quantität von aus Menschenharn durch Ausschütteln des Destillates mit Aether erhaltenem Oel wurde mit concentrirter Schwefelsäure einige Stunden auf dem Wasserbad erwärmt, es löste sich darin auf und beim Erkalten erstarrte das Ganze zu einer strahligen Krystallmasse von Sulfosäure. Das aus dieser dargestellte Barytsalz schied sich beim Erkalten der heissen Lösungen sofort in zierlichen Nadeln aus¹).

Die Unwegsamkeit des Darmkanals übt beim Menschen noch eine zweite höchst merkwürdige Einwirkung auf den Gesamtstoffwechsel aus. Die Hleuskranken zeigen nehmlich eine ausserordentlich hohe Harnstoffausscheidung, also einen gesteigerten Zerfall von Körpereiweiss. Es ist, abgesehen von hohem Fieber, kaum eine andere Affection bekannt, welche auch nur annähernd den Eiweisszerfall in so hohem Grade steigert, wie die in Rede stehende. Ich habe auf diese Thatsache schon in meiner vorläufigen Mittheilung aufmerksam gemacht und Jaffe derselben (l. c.) ausführlicher gedacht unter Mittheilung der Zahlenbeläge. Was kann die Ursache dieser Erscheinung sein? Es liegt wohl am nächsten, daran zu denken, dass bei der Pankreasfälñiss eine Substanz entsteht, welche in ähnlicher Weise wirkt, wie manche Gifte, z. B. der Phosphor. — Soweit in meinen Versuchen Harnstoffbestimmungen ausgeführt sind, sprechen sie nicht für eine gleiche Wirkung der Darmunterbindung bei Hunden, von einer genaueren Untersuchung habe ich Abstand genommen, hauptsächlich aus dem Grunde, weil die Allgemeinaffection des Hundes nach Darmunterbindung doch eine bei Weitem leichtere ist, wie die des Menschen bei Darmverschluss, die Prozesse offenbar nicht völlig identificirt werden dürfen und eine erhebliche Einwirkung auf den Eiweisszerfall beim Hunde demnach auch nicht erwartet werden kann. Es wäre vielleicht der Mühe werth, zu untersuchen, ob das Phenol selbst den Eiweisszerfall steigert oder ob ein in der Fälñiss weit vorgeschrittenes Pankreasgemisch Hunden in beiderseits abgebundene Darmschlingen gebracht, diesen Effect hat.

Fassen wir zum Schluss in einigen Sätzen das zusammen, was bis jetzt über die Entstehung und Ausscheidung des Phenol resp. Kresol bekannt ist.

¹) Dieses Verhalten stimmt mit Kresolsulfosäure, die Barytbestimmung ergab jedoch zu hohe Werthe (30,4 pCt. Ba — erfordert 26,8 pCt.).

A. Verhalten bei Pflanzenfressern.

- 1) Der Harn von Rindern und Pferden giebt bei der Destillation mit Säuren reichlich Phenol und Taurylsäure (Städeler).
 - 2) Die Taurylsäure ist identisch mit Kresol (Baumann).
 - 3) Phenol und Kresol sind im Harn nicht präformirt, sondern entstehen durch Spaltung aus phenolbildender Substanz (Buliginsky, Hoppe-Seyler).
 - 4) Die phenolbildende Substanz ist Phenylschwefelsäure, die kresolbildende Kresylschwefelsäure (Baumann).
 - 5) Auch der Kaninchenharn enthält häufig phenolbildende Substanz (Buliginsky).
 - 6) Der Gehalt daran ist in der Regel minimal bei Thieren, die im Käfig gehalten und mit Kartoffeln oder Hafer gefüttert werden.
 - 7) Nach Unterbindung des Darmkanals, namentlich nach Ligatur zwischen Colon und Coecum, tritt regelmässig bei Kaninchen Phenol resp. Kresol auf, mitunter in grosser Menge.
 - 8) Phenolreicher Harn ist sehr häufig arm an Indican, ein Zusammenhang zwischen Indican und phenolbildende Substanz ist nicht nachweisbar.
 - 9) Der Darminhalt von Kaninchen giebt bei Destillation mit Säure mitunter Phenol, jedoch nicht constant.
- B. Verhalten beim Hunde.
- 1) Der Harn bei Fleischfütterung und bei Hunger enthält keine phenolbildende Substanz (E. S.), mitunter Spuren (Baumann).
 - 2) Der Harn wird phenolhaltig kurze Zeit nach Unterbindung des Darmkanals, sofern die Unterbindungsstelle nicht zu hoch liegt und der Darm nicht ganz leer ist.
 - 3) Auch dieses Phenol ist an Schwefelsäure gebunden.
 - 4) Der Harn nach Darmunterbindung enthält mehr gebundene Schwefelsäure, als zur Bindung des Phenol und Indican erforderlich sind.
 - 5) Besteht eine Gallenfistel, so hat die Unterbindung des Darms keine Phenolausscheidung zur Folge.
 - 6) Bei der Pankreasfällichkeit bildet sich Phenol (Baumann), die Pankreasverdauung ist wahrscheinlich auch die Ursache des Phenols im Harn.
 - 7) Phenolhaltiger Harn ist stets reich an Indican.

C. Verhalten beim Menschen.

- 1) Normaler menschlicher Harn enthält äusserst wenig phenolbildende Substanz (J. Munk), auch bei Pflanzenkost ist die Menge nur unbedeutend gesteigert (J. Munk).
 - 2) Pathologische Harne enthalten häufig reichlich Phenol resp. Kresol bis zum 100fachen der normalen Ausscheidung, constant bei Ileus und Peritonitis.
 - 3) Das Phenol ist an Schwefelsäure gebunden.
 - 4) Indicanreicher Harn enthält stets viel Phenol resp. Kresol.
 - 5) Phenol- resp. kresolreicher Harn ist dagegen nicht selten arm an Indican.
 - 6) Reicher Gehalt an phenol- resp. kresolbildende Substanz fällt keineswegs immer mit Stauung im Darmkanal zusammen, es müssen hierbei noch andere Ursachen mitwirken.
 - 7) Der Darminhalt des Menschen enthält nachweisbare Mengen Phenol (Nencki und Brieger).
-

XXV.

Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des centralen Nervensystems, insbesondere des Rückenmarks.

(Fortsetzung.)

Von Dr. Friedrich Schultze,
Docenten und Assistenzarzt der medicinischen Klinik in Heidelberg.

IV. Die anatomischen Veränderungen bei der acenten atrophischen Lähmung der Erwachsenen (Poliomyelitis acuta anterior).

Bekanntlich hat Duchenne zuerst auf das Vorkommen von spinalen Erkrankungen bei Erwachsenen aufmerksam gemacht, die völlig denjenigen analog sind, welche, wenn sie bei Kindern sich zeigen, den Namen der spinalen Kinderlähmung tragen. Da nun das pathologisch-anatomische Substrat der letztgenannten Affection in einer Läsion der grauen Vorderhörner des Rückenmarkes besteht, so erforderte die einfache Logik, für die entsprechende Krankheit der Erwachsenen die analogen anatomischen Veränderungen zu postuliren.